

На правах рукописи

НОСОВ РОМАН ВАЛЕРИЕВИЧ

**СИНТЕЗ ТИАКАЛИКСДЕНДРИМЕРОВ И МУЛЬТИТИАКАЛИКС[4]АРЕНОВ,
СОДЕРЖАЩИХ КАРБОКСИЛЬНЫЕ И АМИНОГРУППЫ**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Казань – 2015

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического института им. А.М.Бутлерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор
Стойков Иван Иванович

Официальные оппоненты:

Газизов Мукаддис Бариевич,
доктор химических наук, профессор кафедры органической химии ФГБОУ ВПО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г.Казань.

Беликов Михаил Юрьевич, кандидат химических наук, доцент кафедры органической и фармацевтической химии ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н.Ульянова», г.Чебоксары.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», г. Москва.

Защита диссертации состоится «15» октября 2015 года в 15 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 212.081.30 при ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Электронная версия автореферата размещена на официальном сайте ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» <http://www.kpfu.ru>. Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим отправлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», отдел аттестации научно-педагогических кадров.

Автореферат разослан «__» _____ 2015 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 212.081.30

кандидат химических наук

Якимова Людмила Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ¹

Актуальность темы исследования. Наноразмерные структуры (молекулы, ассоциаты, конгломераты) являются объектами пристального внимания исследователей в связи с их уникальными свойствами, которые могут быть использованы для создания новых материалов, приборов, систем. Особый интерес вызывают наноструктурированные материалы, способные к молекулярному распознаванию субстратов. Результативным подходом к получению наночастиц и наноматериалов является так называемая сборка «снизу-вверх» из молекул или атомов. Для его реализации необходимо сочетание в структуре исходного строительного блока как пространственной организации, так и высокой реакционной способности функциональных групп.

Для конструирования синтетических рецепторов в органической химии широко используются макроциклические производные. Несмотря на развитие химии макроциклов, на основе которых получен широкий спектр эндорецепторов на небольшие по размерам субстраты, возможности дизайна наноразмерных структур, способных к распознаванию биомакромолекул, не исчерпаны. Одним из перспективных подходов к решению данной задачи является построение полифункциональных полимакроциклических систем с развитой поверхностью, способных к молекулярному узнаванию посредством многоцентровых взаимодействий.

Свойства каликсаренов (существование нескольких конформаций, возможность функционализации различными фрагментами и способность фиксировать требуемую пространственную ориентацию центров связывания) делают их привлекательными строительными блоками для конструирования наночастиц с заданными свойствами. В связи с этим нами было предложено разработать подходы к синтезу функционализированных карбоксильными и аминными группами каликсдендримеров и полимакроциклических систем на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в качестве потенциальных рецепторов биомакромолекул.

Степень разработанности темы исследования. Создание каликсдендримеров и мультикаликс[4]аренов, содержащих карбоксильные и аминные группы, является нетривиальной задачей в химии каликс[4]аренов. Вследствие полифункциональной природы реагентов, как правило, приводящей к низким выходам целевых продуктов, а также необходимости использования многостадийных синтетических подходов, в литературе представлено ограниченное число публикаций по синтезу каликсдендримеров и мультикаликсаренов. Синтез гиперразветвленных производных на основе тиакalikс[4]арена, содержащих карбоксильные и аминные группы, в литературе представлен лишь единичными примерами.

Цели и задачи работы заключаются в разработке подходов к синтезу тиакalikсдендримеров и мультитиакalikс[4]аренов, содержащих карбоксильные и аминные группы, получении их прекурсоров на основе частично и различно замещенных производных *n*-трет-бутилтиакalikс[4]арена, содержащих акриламидные, фталимидные, гидроксильные, аминные и бензильные фрагменты, а также в изучении в водных средах их комплексообразующей и агрегационной способности по отношению к модельной ДНК.

Научная новизна работы состоит в следующем:

¹ Автореферат оформлен в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11 – 2011 ДИССЕРТАЦИЯ И АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ Структура и правила оформления

- впервые синтезированы частично и различно замещенные по нижнему ободу производные *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат*, содержащие акриламидные, фталимидные, бензильные, аминогруппы и *трет*-бутилацетатные фрагменты, структура которых установлена комплексом физических и физико-химических методов;

- впервые разработан синтетический подход к получению тиакаликсдендримеров первой и второй генераций, содержащих амидные, карбоксильные, первичные и третичные аминогруппы;

- впервые предложены и реализованы синтетические подходы к получению мультитиакаликс[4]аренов, содержащих в своем составе гидроксильные, бензильные, сложноэфирные и карбоксильные фрагменты;

- впервые методом динамического светорассеяния установлено, что водорастворимый тиакаликсдендример первой генерации, содержащий полиамидоаминные фрагменты, способен образовывать с ДНК молок лосося наноразмерные агрегаты.

Теоретическая и практическая значимость работы. Получен ряд частично и различно замещенных по нижнему ободу *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат*. Предложен и разработан пошаговый подход к синтезу тиакаликсдендримеров, содержащих одновременно амидные, сложноэфирные, карбоксильные и первичные аминогруппы, основанный на аза-реакции Михаэля с использованием метилакрилата и 1,2-диаминоэтана. Показано взаимодействие функционализированного полиамидоаминными фрагментами тиакаликсдендримера с ДНК из молок лосося. Реализован подход к синтезу мультитиакаликс[4]аренов, основанный на взаимодействии акриламидных производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена с полиаминами. Осуществлен блочный синтез пентакистиакаликс[4]аренов, основанный на взаимодействии аминопроизводных и тетракислот на основе *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена в конфигурациях *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*.

Методология и методы исследования. В рамках проведенных исследований был использован широкий спектр современных подходов к получению производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, тиакаликсдендримеров и мультитиакаликсаренов и методов установления их структуры и состава (УФ, ИК и ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ), а также размера ассоциатов и агрегатов (метод динамического светорассеяния).

Положения, выносимые на защиту:

1. Дивергентный подход к синтезу тиакаликсдендримеров в конфигурации *1,3-альтернат*, содержащих амидные, карбоксильные и первичные аминогруппы, основанный на повторяющемся последовательном использовании аза-реакции Михаэля и аминолита сложноэфирных производных диаминоалканами.

2. Новые способы получения стереоизомеров *конус* и *1,3-альтернат* различно замещенных производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих помимо якорных акриламидных и аминогрупп также сложноэфирные, бензильные и фталимидные группы.

3. Метод синтеза пентакистиакаликс[4]аренов, основанный на объединении тетракислот тиакаликс[4]арена в конфигурациях *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат* и аминоксодержащих *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов.

Личный вклад автора. Автор принимал участие в постановке цели и задач исследования, анализе литературных данных, выполнении экспериментальных исследований, обсуждении результатов и формулировке выводов, подготовке публикаций по

теме исследования. Все соединения, представленные в диссертационной работе, синтезированы соискателем лично.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов проведённых исследований подтверждается использованием целого ряда современных физических и физико-химических методов анализа.

Апробация работы. Результаты исследований докладывались на XI Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского (Приволжского) федерального университета «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2012), III Международной конференции «Супрамолекулярные системы на поверхности раздела» (Туапсе, 2013), Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013), III Всероссийской научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2014), Итоговых научных конференциях Казанского федерального университета (Казань, 2014, 2015).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 3 статьи и 8 тезисов докладов.

Объём и структура работы. Диссертационная работа изложена на 129 страницах машинописного текста, включает 27 рисунков и 3 таблицы. Состоит из введения, трёх глав, выводов и списка использованных библиографических источников, включающего 131 ссылку.

В первой главе представлен обзор литературных данных по использованию дивергентных и конвергентных подходов к получению (тия)каликсдендримеров и мульти(тия)каликс[4]аренов, содержащих в своем составе различные функциональные группы.

Основные результаты экспериментальных исследований, их обсуждение приведены во второй главе. Представлены различные синтетические подходы к синтезу тиакаликсдендримеров и мультитиакаликс[4]аренов, содержащих аминные, карбоксильные, сложноэфирные и гидроксильные фрагменты. На примере водорастворимого тиакаликсдендримера, содержащего полиамидоаминные фрагменты, показано взаимодействие с модельной ДНК из молок лосося. Получены гиперразветвленные производные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие в своем составе карбоксильные и аминокгруппы.

Экспериментальная часть, включающая описание проведённых синтетических, физико-химических и физических экспериментов, а также экспериментов по изучению агрегации, приведена в третьей главе диссертации.

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», является частью исследований по основному научному направлению «Синтез, строение, реакционная способность и практически полезные свойства органических, элементоорганических и координационных соединений». Исследования проводили при поддержке гранта РФФИ 12-03-00252-а «Мульти(тия)каликс[4]арены как компоненты самособирающихся наночастиц: дизайн и закономерности самоассоциации и агрегации с дикарбоновыми, amino- и гидроксикислотами» (2012-2014).

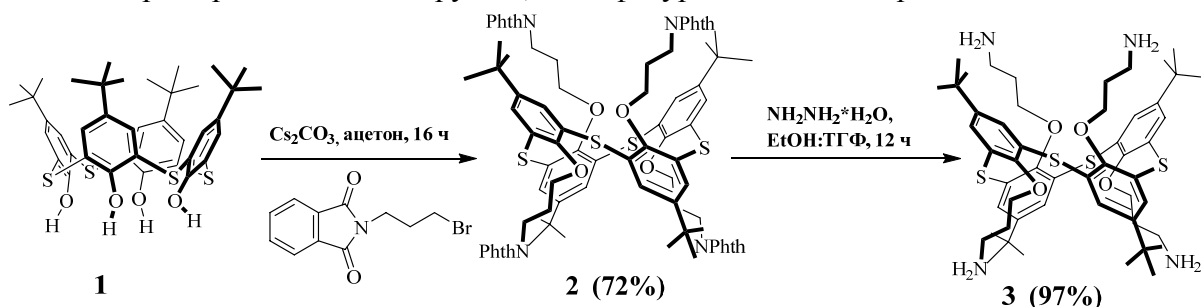
Рентгеноструктурный анализ выполнялся под руководством д.х.н. О.Н. Катаевой. Регистрация масс-спектров выполнена в Лаборатории физико-химического анализа Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова к.х.н. И.Х. Ризвановым.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

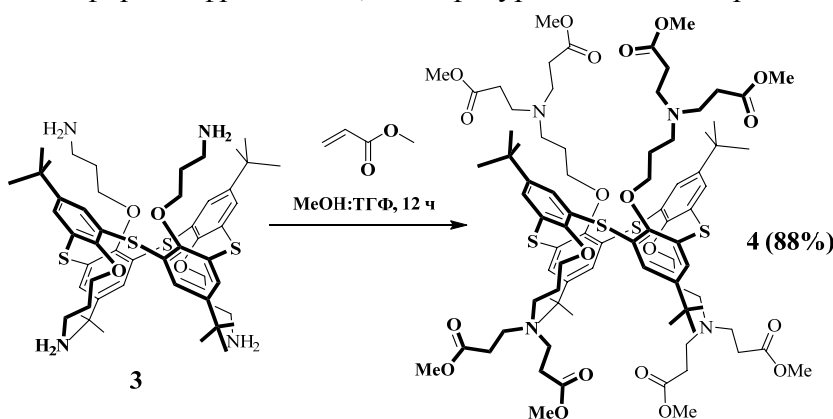
1 Синтез каликсдендримеров

Получение карбоксилированных и аминотиакаликсдендримеров является нетривиальной задачей в химии каликсаренов. Для синтеза подобных структур, как правило, используются дивергентные либо конвергентно/дивергентные подходы. Близкое расположение реакционных центров в структуре производных тиакаликс[4]арена препятствует реализации конвергентного подхода - вместо ожидаемых продуктов реакции образуются смеси различных замещенных продуктов. Одним из перспективных подходов к синтезу аминотиакаликсдендримеров является использование аза-присоединения по Михаэлю метилакрилата к аминам, применение которого позволило получить ряд полиамидаминных дендримеров и его производных. Для синтеза первой и второй генераций гиперразветвленных производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена было предложено применение двух реакций: (1) взаимодействие макроциклических производных (ядро), содержащих аминогруппы, с метилакрилатом, (2) аминотиз полученных сложноэфирных продуктов диаминоалканами (1,2-диаминоэтаном, 1,4-диаминобутаном и 1,6-диаминогексаном), с последующим повторением реакций (1) и (2) с дендримером первой генерации и т.д.

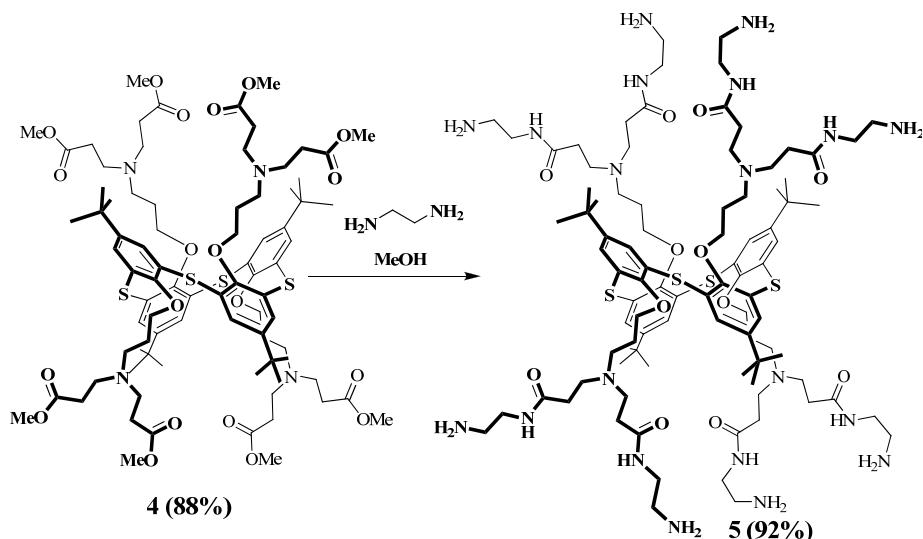
В качестве исходного амина в синтезе тиакаликсдендримеров был выбран тиакаликс[4]арен **3**, ранее синтезированный в нашей научной группе, содержащий в своем составе четыре первичные аминогруппы, в конфигурации *1,3-альтернат*.



Взаимодействием тетраамина **3** с 30-кратным избытком метилакрилата в среде метанол-ТГФ (1:1) был синтезирован макроцикл **4** с выходом 88%, содержащий на нижнем ободе восемь сложноэфирных фрагментов, в конфигурации *1,3-альтернат*.

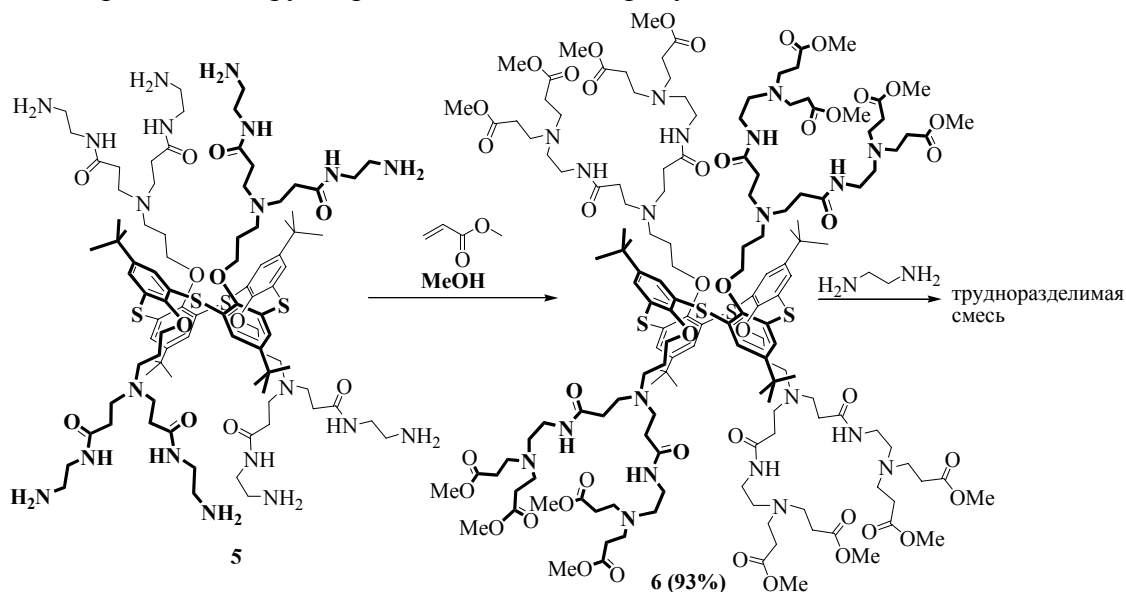


Далее была изучена реакция макроцикла **4** с 1,2-диаминоэтаном. Для исключения протекания сшивки боковых цепей макроцикла синтез проводили при 0 °С. С выходом 92% был выделен макроцикл **5**.



Согласно спектроскопии ЯМР ^1H и МАЛДИ масс-спектрометрии при взаимодействии макроцикла **4** с 1,4-диаминобутаном и 1,6-диаминогексаном образуется трудноразделимая смесь, состоящая из продуктов замещения и сшивки боковых цепей макроцикла **4**. По-видимому, более протяженные алкильные цепи 1,4-диаминобутана и 1,6-диаминогексана способствуют взаимодействию концевых аминогрупп с соседними сложноэфирными фрагментами.

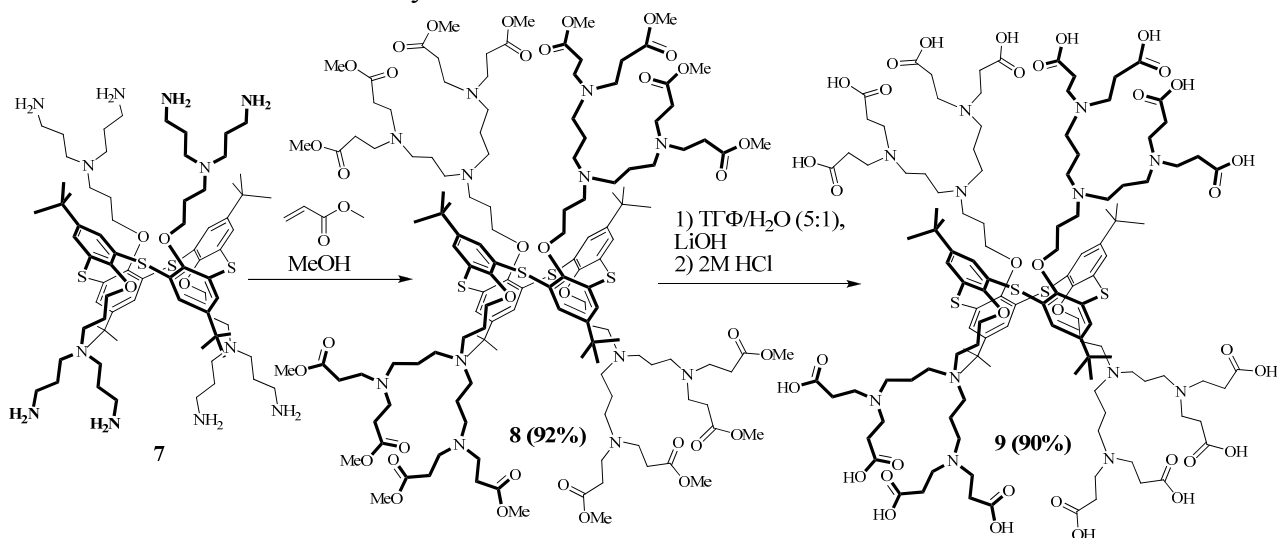
Затем макроцикл **5** был вовлечен в реакцию с метилакрилатом. С выходом 93% был выделен макроцикл **6**, содержащий шестнадцать сложноэфирных фрагментов. Взаимодействие синтезированного производного **6** с 1,2-диаминоэтаном при 0 °C вновь привело к образованию трудноразделимой смеси продуктов.



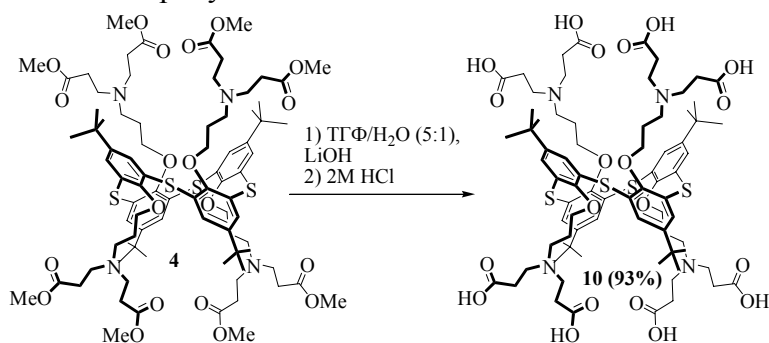
В связи с тем, что получить каликсдендримеры выше третьей генерации на основе тетраамина **3** не удалось, было решено применить в качестве ядра макроцикл **7** в конфигурации *1,3-альтернат*, содержащий в своем составе восемь первичных аминогрупп. Взаимодействием макроцикла **7** с метилакрилатом в метаноле был синтезирован макроцикл **8**, содержащий шестнадцать сложноэфирных фрагментов на нижнем ободе.

Изучение взаимодействия макроцикла **8** с 1,2-диаминоэтаном в метаноле проводили при пониженной температуре. Как и в случае макроцикла **6**, взаимодействие 1,2-диаминоэтана с тиакаликс[4]ареном **8** приводит к образованию трудноразделимой смеси

продуктов реакции. Применение хроматографических методов разделения не позволило выделить вещества в индивидуальном виде.



Для синтеза макроциклов в конфигурации *1,3-альтернат*, содержащих восемь и шестнадцать карбоксильных групп, нами был проведен гидролиз сложноэфирных производных **4**, **6** и **8** в присутствии LiOH в смеси растворителей H₂O/ТГФ в соотношении 1:5. В результате гидролиза были получены карбоксильные производные **9** и **10**. Следует отметить, что синтезированные карбоксилированные каликсдендримеры **9** и **10** являются водорастворимыми соединениями. Щелочной гидролиз макроцикла **6** привел к образованию трудноразделимой смеси продуктов.



Таким образом, были синтезированы новые гиперразветвленные производные тиакаликс[4]арена в конфигурации *1,3-альтернат*, содержащие восемь и шестнадцать терминальных сложноэфирных, карбоксильных и аминогрупп. Показано, что азаприсоединение по Михаэлю метилакрилата к аминам, успешно применяемое для немакроциклических полиамидаминных дендримеров, в случае синтеза дендримеров на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, начиная с третьей генерации, не приводит к получению целевых продуктов.

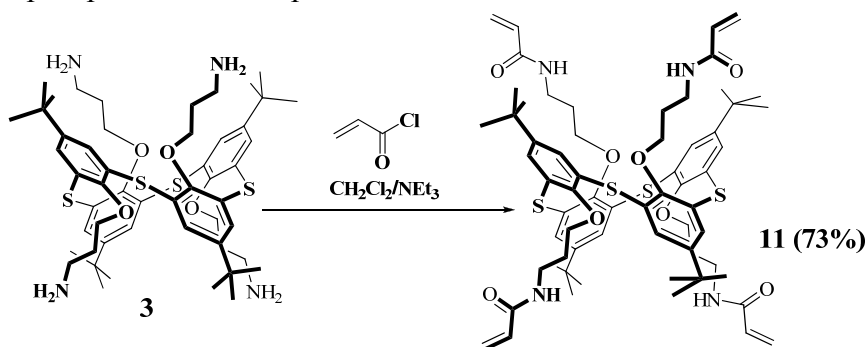
2 Акриламидные производные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в синтезе мультитиакаликс[4]аренов

В связи с полученными результатами для синтеза наноразмерных полифункциональных частиц было предложено использовать макроциклический фрагмент в составе не только ядра, но и ветвей каликсдендримеров. Для получения полимакроциклических систем наиболее удобен блочный подход. В качестве

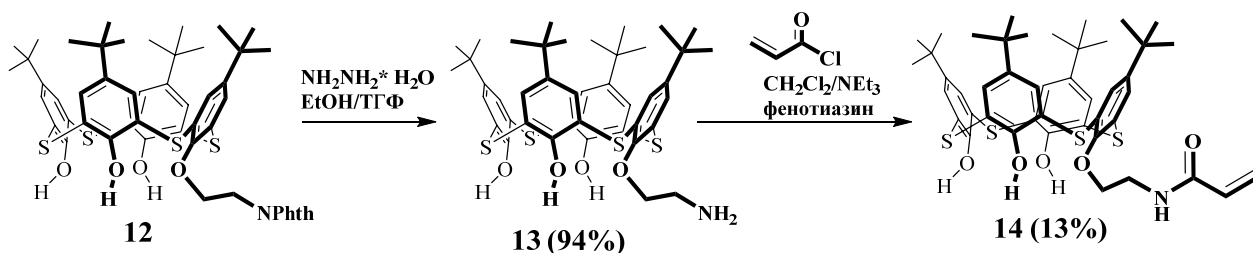
макроциклических блоков нами были выбраны производные тиакаликс[4]арена, содержащие акриламидные и аминогруппы.

2.1 Синтез акриламидных производных тиакаликс[4]арена

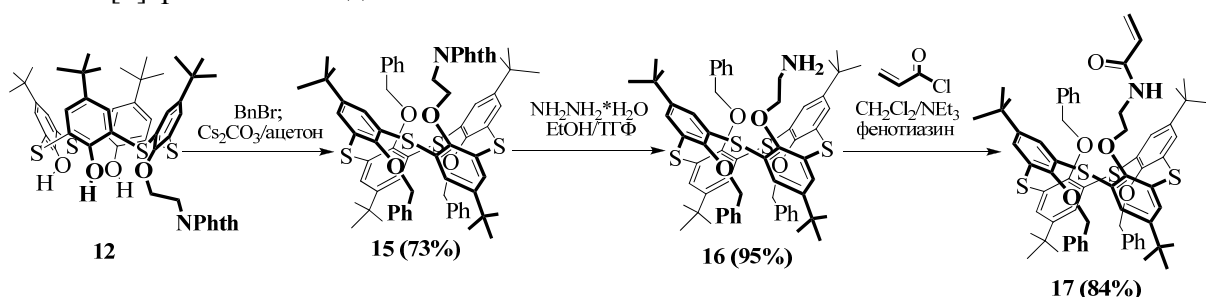
В качестве прекурсора для синтеза ядра мультитиакаликс[4]арена, содержащего несколько акриламидных фрагментов, был выбран тетраамин **3**. Последний был вовлечен в реакцию с акрилоил хлоридом в присутствии триэтиламина и фенолтиазина - стабилизатора реакции радикальной полимеризации. Реакцию проводили при охлаждении в течение 10 часов. Выход тетраакриламидного производного **11** составил 73%.



Для синтеза терминальных фрагментов полимакроциклических систем было решено синтезировать моноакриламидные производные тиакаликс[4]арена. Так, взаимодействием моноамина **13** с акрилоил хлоридом в присутствии триэтиламина и фенолтиазина был синтезирован моноакриламид **14**. После хроматографического разделения выход макроцикла **14** составил 13%.



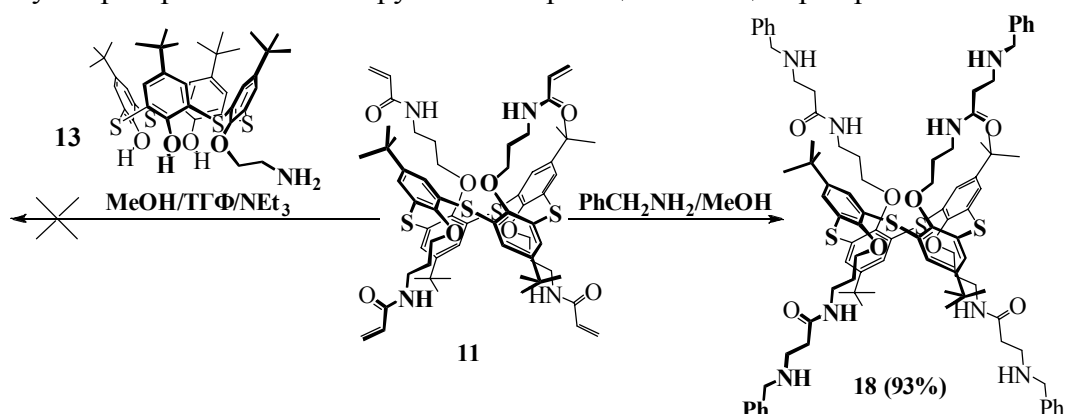
Для исключения побочных реакций - ацилирования гидроксильных групп - при взаимодействии с акрилоил хлоридом в структуру макроцикла **12** было решено ввести бензильные фрагменты. Взаимодействием макроцикла **12** с бензил бромидом в присутствии карбоната цезия в ацетоне был синтезирован *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арен **15**. Согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H - ^1H NOESY макроцикл **15** находится в конфигурации *1,3-альтернат*. Последующим гидразиолизом макроцикла **15** с выходом 95% был получен соответствующий моноамин **16**. Ацилированием акрилоил хлоридом макроцикла **16** в дихлорметане в присутствии триэтиламина и фенолтиазина был синтезирован тиакаликс[4]арен **17** с выходом 84%.



Таким образом, были синтезированы моно- и тетразамещенные производные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие акриламидные фрагменты, - ядра и терминальные фрагменты мультитиакаликс[4]ареновых структур.

2.2 Объединение акриламидных производных тиакаликс[4]арена в полимакrocиклическую структуру

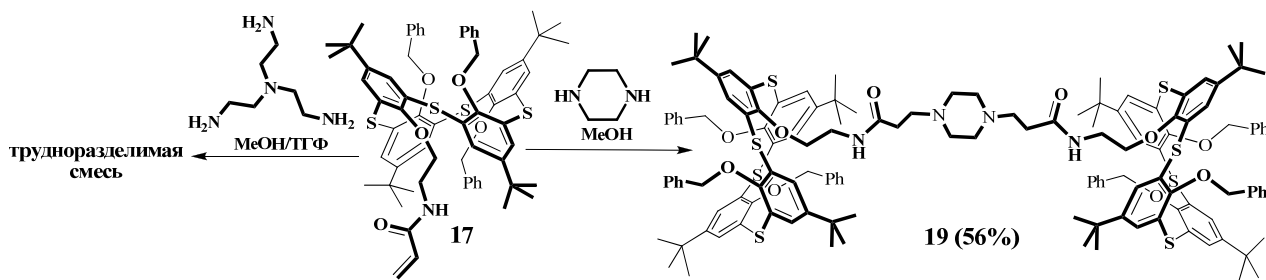
Для оценки реакционной способности синтезированного тетраакриламидного производного **11** по отношению к аминам было изучено его взаимодействие с бензиламином. Реакция проводилась в присутствии 20-кратного избытка соответствующего амина при нагревании в течение 15 часов. С высоким выходом был выделен тиакаликсарен **18**. В случае применения в качестве аминной компоненты макроцикла **13** даже при увеличении времени синтеза до 80 часов целевой продукт не образуется. По-видимому, протеканию реакции препятствует пространственная загруженность реакционных центров реагентов.



В связи с полученными результатами было решено в качестве терминальных фрагментов использовать моноакриламидные производные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **14** и **17** и провести их взаимодействие с алифатическими аминами, содержащими несколько вторичных и первичных аминогрупп. В качестве низкомолекулярных аминов были выбраны трис(2-аминоэтил)амин и пиперазин. Взаимодействие моноакриламидного производного **14** с трис(2-аминоэтил)амином и пиперазином не привело к синтезу целевых соединений. В результате реакции были выделены исходные вещества. По-видимому, это связано с пространственным строением макроцикла **14** - пространственное сближение акриламидного фрагмента и фенольных протонов макроцикла препятствует сближению реакционных центров ядра (аминогрупп) и двойной связи акриламидного фрагмента.

Для исключения влияния фенольных протонов макроцикла на взаимодействие с аминами в качестве акриламидного производного был использован *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арен **17**. В качестве ядра был выбран трис(2-аминоэтил)амин, реакция проводилась в течение 60 часов. В результате реакции образовалась трудноразделимая смесь продуктов. По данным МАЛДИ масс-спектрометрии в реакционной смеси присутствуют бис-, трис- и тетракистиакаликс[4]арены.

Пиперазин, в отличие от трис(2-аминоэтил)амин, содержит исключительно вторичные аминогруппы, поэтому взаимодействие макроцикла **17** с пиперазином должно протекать без образования побочных продуктов присоединения. Реакцию проводили в течение 60 часов. Целевой бистиакаликсарен **19** был выделен при помощи колоночной хроматографии с выходом 56%.



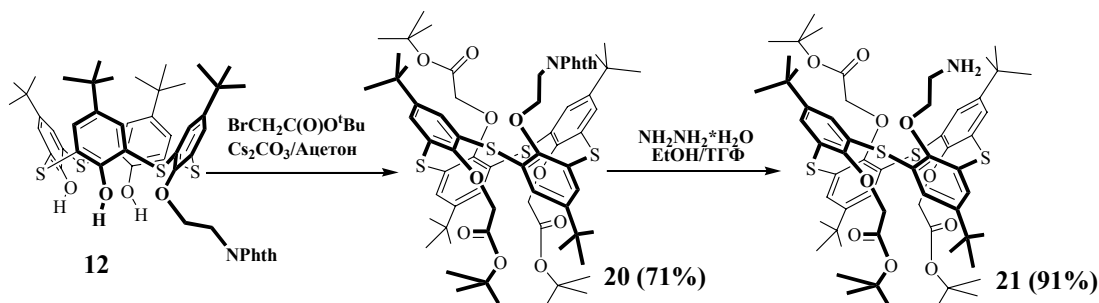
Таким образом, было показано, что объединение изученных макроциклических производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих акриламидные и аминогруппы, в единую мультитиакаликс[4]ареновую систему не приводит к целевым продуктам. Установлено, что замена функционализированных макроциклов в качестве ядер на диамины (пиперазин) приводит к образованию целевого бистиакаликсарена.

3 Синтез защищенных производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена – макроциклических блоков мультитиакаликс[4]ареновых систем

Для реализации блочного подхода к синтезу мультитиакаликс[4]аренов были синтезированы аминопроизводные *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие помимо одной аминогруппы также гидроксильные, сложноэфирные и фталимидные фрагменты. Гидроксильные группы в структуре мультитиакаликс[4]арена могут быть использованы для модификации полимакроциклической системы взаимодействием с соответствующими алкилирующими реагентами. Гидролизом сложноэфирных и фталимидных фрагментов возможно введение карбоксильных и аминогрупп в структуру конечного полимакроциклического производного.

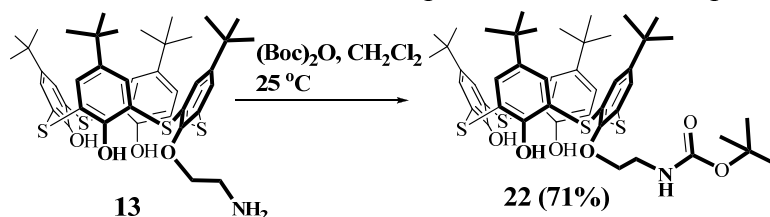
Прекурсором к синтезу различно замещенных производных тиакаликсарена был выбран монофталимид **12**. Наличие свободных фенольных гидроксидов в структуре макроцикла **12** открывает возможность дальнейшей модификации макроциклической платформы для получения функциональных производных тиакаликс[4]арена. Для введения в структуру мультитиакаликс[4]арена карбоксильных фрагментов было решено функционализировать макроцикл **12** *трет*-бутилацетатными фрагментами, так как они устойчивы по отношению к нуклеофильным реагентам.

Взаимодействием макроцикла **12** с *трет*-бутил-2-бромацетатом в присутствии карбоната цезия в ацетоне с выходом 71% был синтезирован тиакаликсарен **20** в конфигурации *1,3-альтернат*, гидролизолизом которого был получен моноамин **21** с выходом 91%.

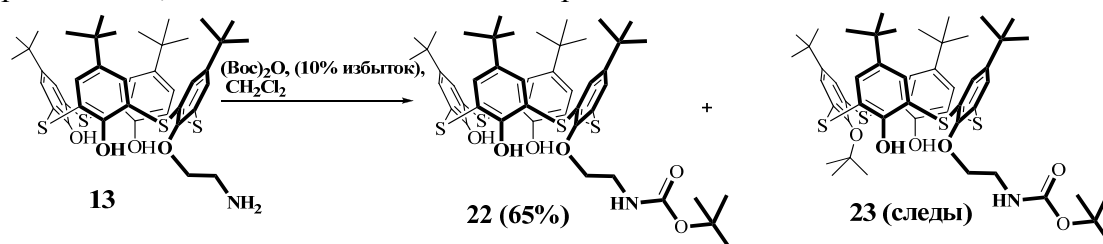


Для получения аминопроизводных мультитиакаликсаренов было решено синтезировать различно замещенные производные тиакаликсарена, содержащие в своем составе, помимо фталимидных фрагментов также, и ВОС-защищенную аминогруппу. Фталимидные производные расщепляются в амины в условиях гидролиза, в то время как

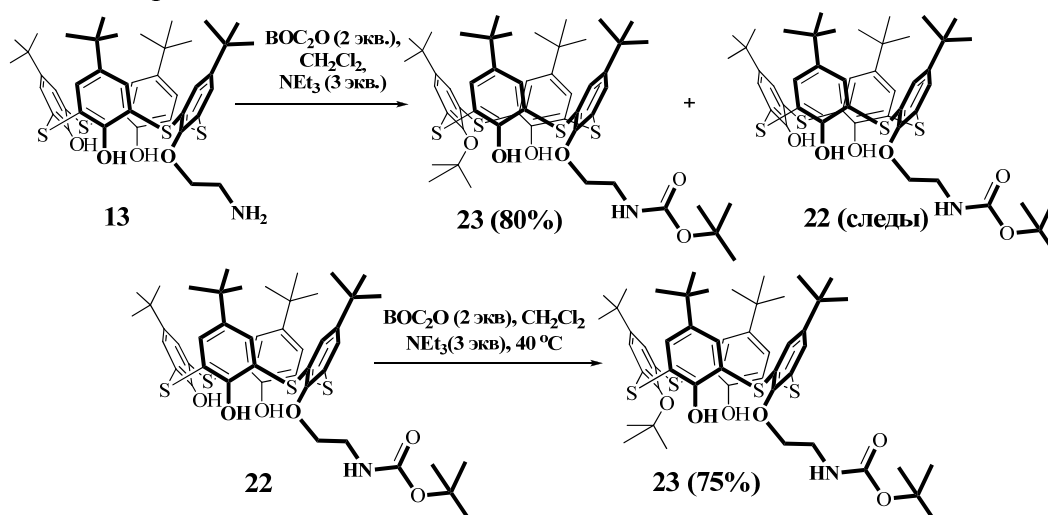
ВОС-группа снимается взаимодействием с кислотными реагентами. Ацилированием ди-*трет*-бутилдикарбонатом моноамина **13** в дихлорметане был синтезирован макроцикл **22**.



Синтез проводился при комнатной температуре в течение часа, протекание реакции контролировалось при помощи тонкослойной хроматографии. При повышении температуры реакции до 40 °С, а времени реакции до 2 часов, в реакционной смеси, кроме мажорного продукта **22** (по данным спектра ЯМР ^1H), также образуется нехарактерный продукт ацилирования – 1,3-дизамещенный тиакаликсарен **23** в следовых количествах.

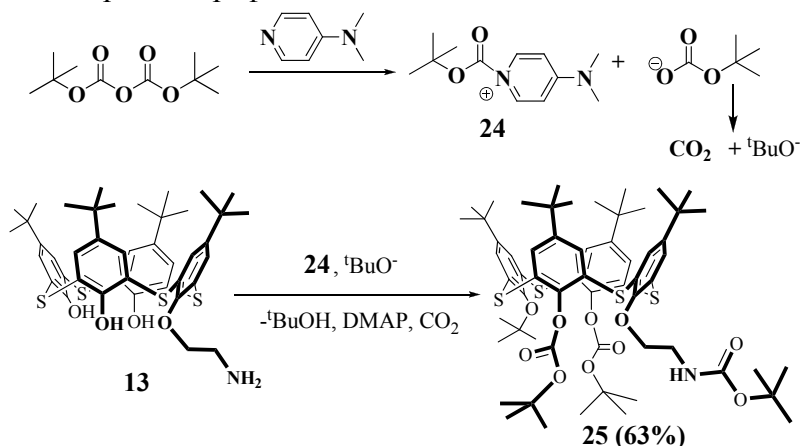


По-видимому, образование макроцикла **23** обусловлено ацилированием фенольной группы с последующей перегруппировкой карбонатного производного в макроцикл **23**. В связи с этим повышение температуры и использование основания (для образования фенолят-аниона) должно привести к увеличению выхода макроцикла **23**. Макроцикл **13** был введен в реакцию с 2-кратным избытком ди-*трет*-бутилдикарбоната в присутствии триэтиламина. Реакция проводилась при температуре кипения растворителя в течение 20 часов. Макроцикл **23** был выделен с выходом 80%. Оказалось, что взаимодействие макроцикла **22** с ди-*трет*-бутилдикарбонатом (Boc_2O) в присутствии триэтиламина в течение 25 часов также приводит к образованию макроцикла **23**.



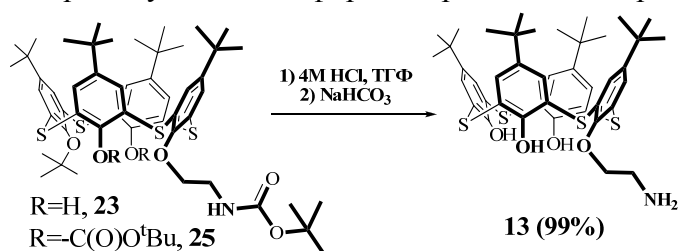
Известно, что диметиламинопиридин (DMAP) является катализатором реакции между фенольными производными и ди-*трет*-бутилдикарбонатом вследствие образования более активного ацилирующего реагента. Интерес представляло изучение взаимодействия макроцикла **13** с ди-*трет*-бутилдикарбонатом в присутствии диметиламинопиридина (DMAP). Полная конверсия исходного макроцикла **13** происходит за 2 часа при 40 °С.

Полнота проведения реакции контролировалась по исчезновению исходных реагентов методом тонкослойной хроматографии.

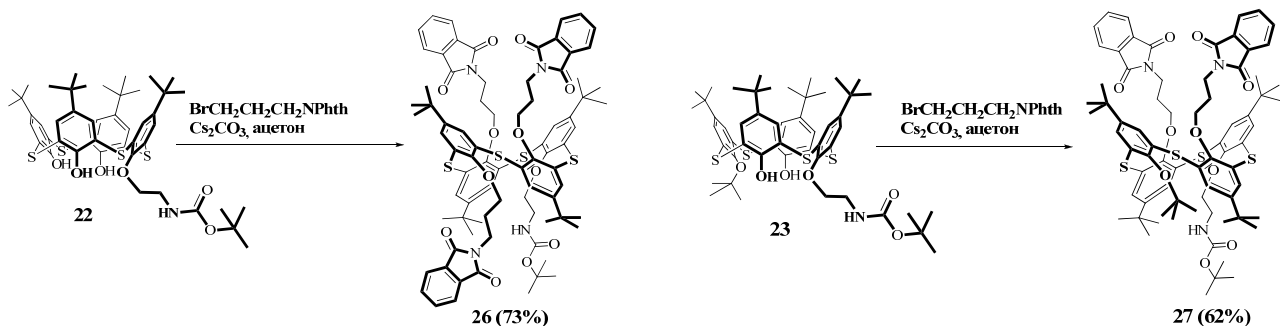


В соответствии с данными ТСХ первоначально образуется макроцикл **23**, далее происходит последовательное замещение оставшихся фенольных протонов на карбонатные группы. Ацилирование приводит к образованию тиакаликсарена **25**.

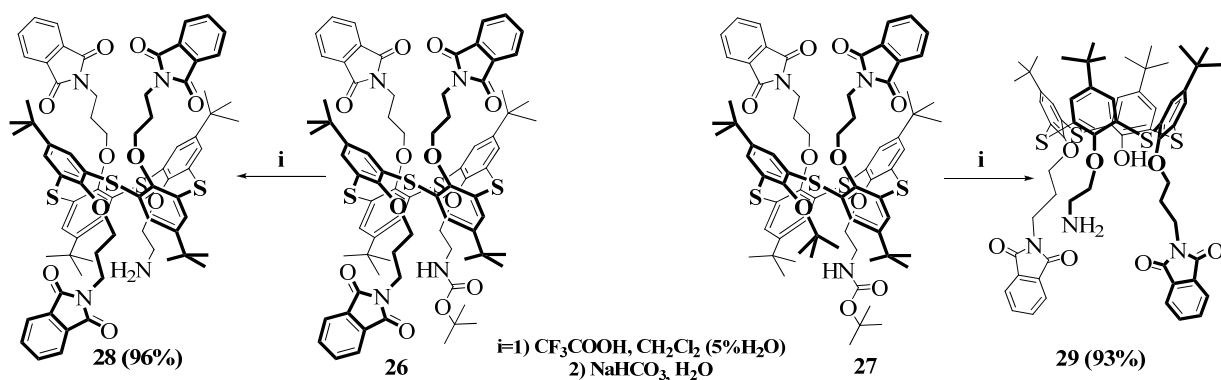
Известно, что ВОС-защитные группы и простые эфиры фенолов расщепляются в присутствии сильных кислот, таких как HCl или CF_3COOH . В связи с этим было осуществлено взаимодействие макроциклов **23** и **25** с 4 М HCl в тетрагидрофуране. Оказалось, что в ходе реакции, помимо гидролиза ВОС-группы, также происходит расщепление СОС связи *трет*-бутилового эфира и образование макроцикла **13**.



С целью получения различно замещенных производных тиакаликсарена, содержащих в своем составе помимо ВОС-защитного этилиденаминного фрагмента и фталимидные группы, было изучено взаимодействие тиакаликсаренов **22** и **23** с N-(3-бромпропил)фталимидом в присутствии карбоната цезия в ацетоне. В результате были синтезированы макроциклы **26** и **27** в конфигурации *1,3-альтернат*.



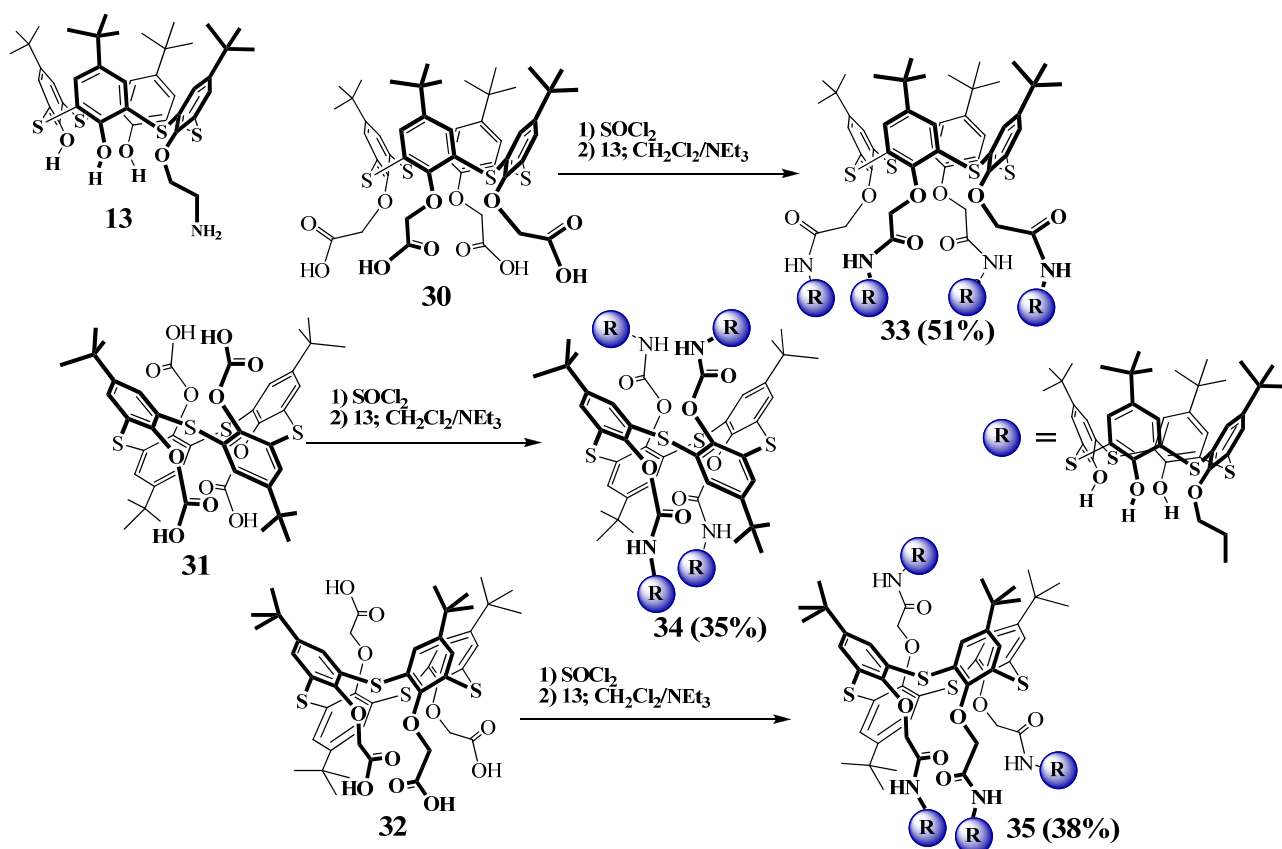
Для селективного снятия ВОС-защиты в присутствии фталоиламидных групп было осуществлено взаимодействие макроциклов **26** и **27** с трифторуксусной кислотой в дихлорметане в присутствии 5% H_2O . В результате с хорошими выходами были получены моноамины **28** и **29**, содержащие три и два фталимидных фрагмента соответственно. Необходимо отметить, что по данным двумерной ^1H - ^1H ЯМР NOESY спектроскопии макроцикл **29** находится в конфигурации *конус*.



Таким образом, были синтезированы моноамины на основе тиакаликсарена, содержащие, помимо первичных аминогрупп, также *трет*-бутилацетатные, *трет*-бутильные, фталимидные и аминогруппы. Оказалось, что при взаимодействии макроцикла **13** с ди-*трет*-бутилдикарбонатом, в зависимости от температуры, времени проведения реакции, а также наличия основания, образуются моно-(**22**), 1,3-ди-(**23**) и тетразамещенные (**25**) по нижнему ободу *n*-*трет*-бултиакаликс[4]арены.

4 Синтез пентакстиакаликс[4]аренов

Для получения мультитиакаликс[4]аренов с различным пространственным расположением терминальных макроциклов в качестве ядер были выбраны производные тиакаликс[4]арена, содержащие четыре карбоксильные группы в различных конфигурациях: конус **30**, 1,3-альтернат **31** и частичный конус **32**, которые получали по известным методикам.

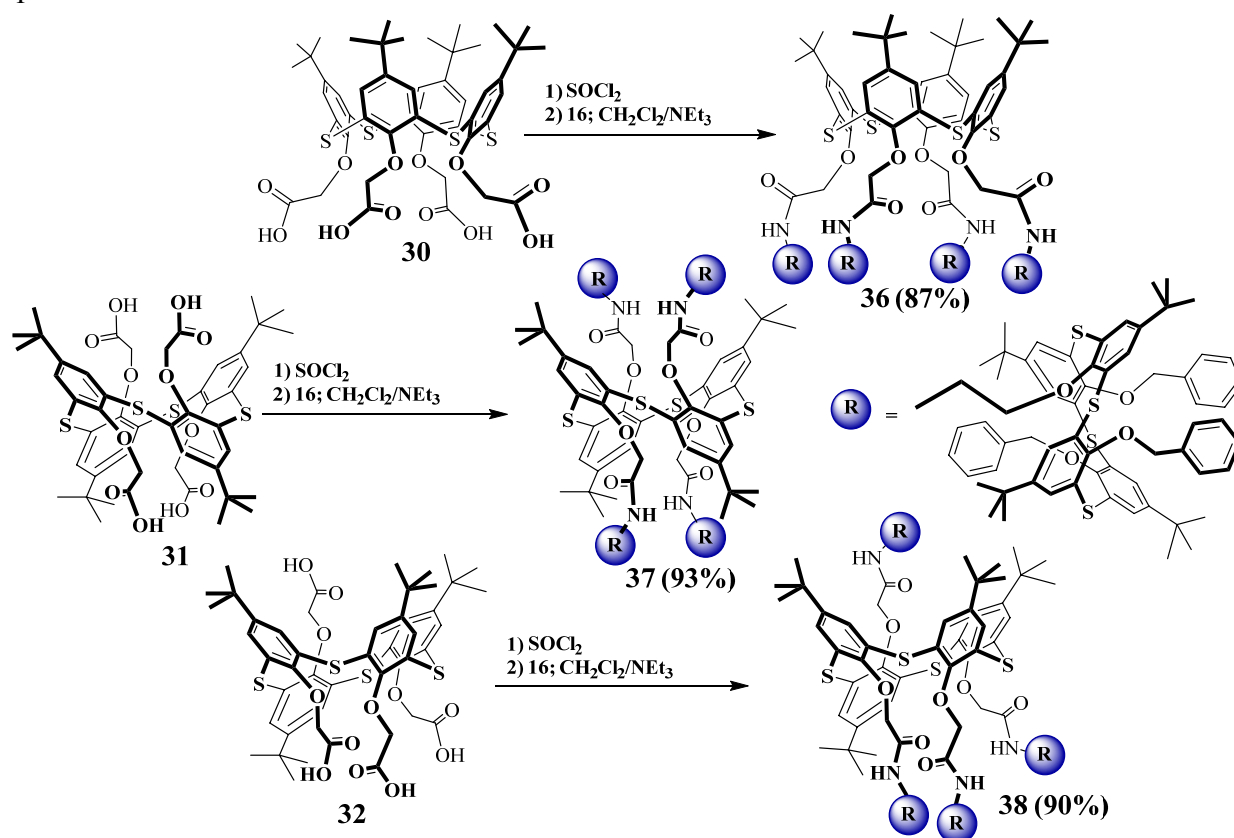


Первоначально в качестве исходного реагента для синтеза полимакроциклических систем было изучено моноаминопроизводное **13**. Для синтеза мультиакаликсаренов действием хлористого тионила тетракислоты **30-32** были переведены в соответствующие

хлорангидридные производные. Хлорангидриды кислот были введены в реакцию с моноамином **13** в дихлорметане в присутствии триэтиламина при охлаждении.

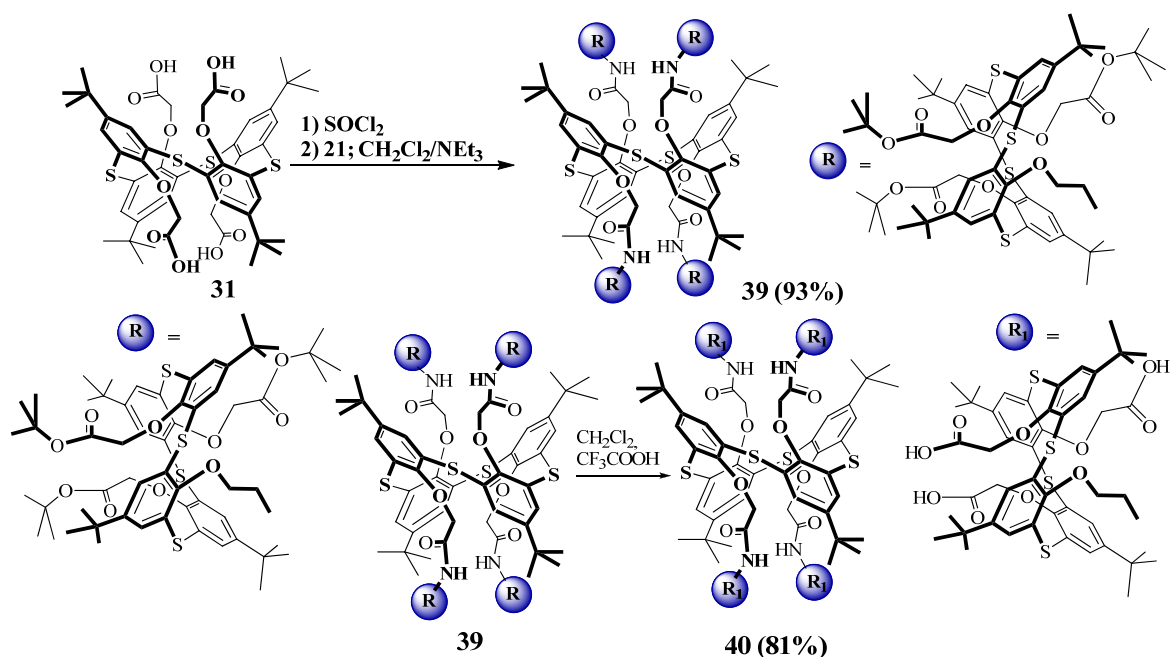
Нужно отметить, что выбор в качестве аминного компонента макроцикла **13** со свободными фенольными гидроксилами привел к протеканию побочных реакций. Выделение целевых продуктов было проведено с помощью многократной перекристаллизации из метанола. Пентакистиакаликс[4]арены **33-35** были получены с невысокими выходами.

Для увеличения выхода целевых мультикаликсаренов и исключения возможности влияния фенольных гидроксидов, как во время реакции, так и при последующем выделении целевых продуктов, был изучен синтезированный ранее макроцикл **16**, содержащий бензильные фрагменты. Хлорангидриды кислот **30-32** были введены в реакцию с моноамином **16** в дихлорметане в присутствии триэтиламина при 0 °С. Целевые мультитиакаликсарены **36-38** были выделены при помощи колоночной хроматографии с хорошими выходами.



Для введения в структуру полимакроцикла карбоксилатных фрагментов был изучен макроцикл **21**, содержащий, помимо одной первичной аминогруппы, также и *трет*-бутил-ацетатные фрагменты. Взаимодействием моноамина **21** с тетрахлорангидридом кислоты **31** в присутствии триэтиламина в безводном дихлорметане был синтезирован с хорошим выходом полимакроцикл **39**. Выделение конечного продукта **39** осуществлялось при помощи колоночной хроматографии в системе дихлорметан-ацетон. В случае использования в качестве ядер полимакроциклов тетраокислот **30** и **32** по вышеописанной методике получить целевые полимакроциклические структуры не удалось.

Для получения карбоксильного производного **40** был изучен гидролиз полимакроцикла **39** в присутствии трифторуксусной кислоты в безводном дихлорметане. В результате нами был выделен целевой макроцикл **40** с выходом 81%.



Таким образом, были синтезированы новые пентакстиакаликсарены в различных конфигурациях, содержащие гидроксильные, бензильные, сложноэфирные и карбоксильные фрагменты.

5 Взаимодействие тиакаликсдендримеров с ДНК

Дендримеры, содержащие в качестве терминальных функциональных групп первичные аминогруппы, способны связывать высокомолекулярные анионные субстраты, такие как ДНК, в основном, за счет электростатических и водородных взаимодействий, формируя различные ассоциаты.

Методом УФ спектроскопии было изучено взаимодействие синтезированного тиакаликсдендримера **5** с модельной ДНК из молок лосося. Выбор этой ДНК в качестве модельной был обусловлен ее небольшим молекулярным весом. Были зарегистрированы спектры поглощения ДНК в присутствии гиперразветвленного производного **5**, измерения проводились при pH=7.5 (буфер 10 мМ Трис-HCl, 10 мМ NaCl). Известно, что взаимодействие рецепторных молекул с ДНК приводит к образованию ассоциатов, характеризующихся смещением полосы поглощения ДНК и/или соответствующими изменениями в поглощении смеси. Таким образом, в отсутствие взаимодействия поглощение отдельных компонентов в растворе должно иметь аддитивный характер. Оказалось, что при взаимодействии макроцикла **5** (1×10^{-5} моль/л) с ДНК из молок лосося (11 мкг/мл) наблюдался гиперхромный эффект в области 257 нм (рис.1). Изменения в спектре указывают на наличие взаимодействия между тиакаликсдендримером **5** и ДНК. Картина осложняется рассеянием света, что выражается подъёмом базовой линии. По-видимому, это обусловлено агрегацией ДНК с макроциклом **5**. Чтобы подтвердить агрегацию макроцикла с ДНК, были определены размеры частиц в системах ДНК/тиакаликсарен при варьировании концентрации тиакаликсдендримера (табл.1).

Следует отметить, что макроцикл **5** в диапазоне изученных концентраций ассоциатов не образует. Оказалось, что при увеличении концентрации дендримера **5** наблюдается симбатный рост размеров агрегатов (94.9-908.4 нм) (табл.1): наименьшие по размеру агрегаты образуются при концентрации макроцикла 1×10^{-5} М.

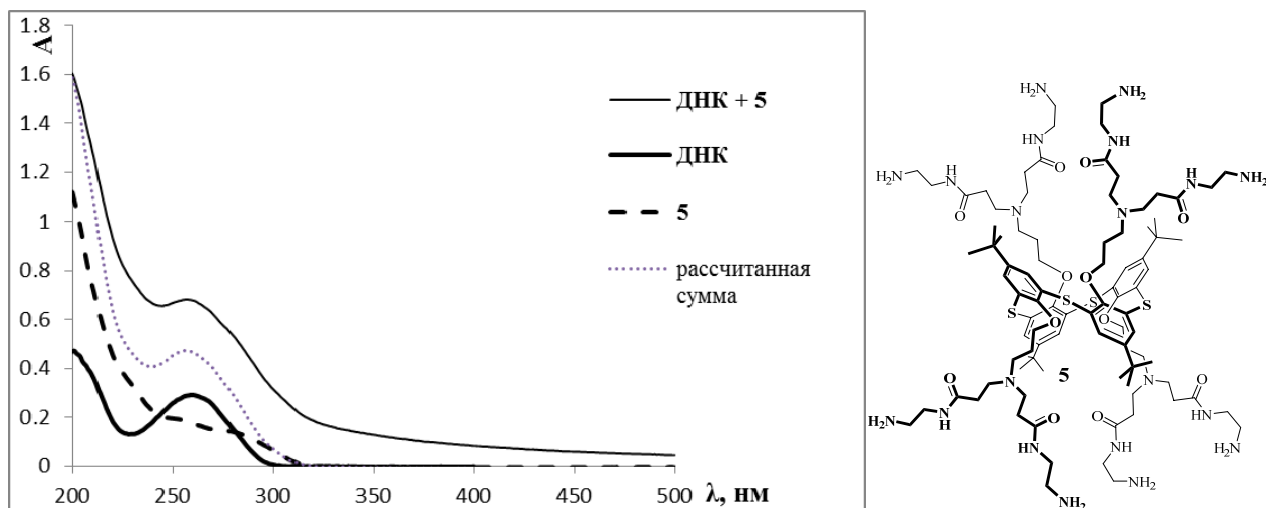


Рис.1. Спектры поглощения ДНК из молок лосося (11 мкг/мл) в отсутствие и в присутствии макроцикла **5** (1×10^{-5} моль/л).

Таблица 1. Значения диаметров частиц и коэффициентов полидисперсности для систем ДНК (11 мкг/мл) и макроцикла **5** в буфере (10 мМ Трис-НСl, 10 мМ NaCl, pH=7.5).

Концентрация 5	Диаметр частиц, нм (PDI)
1×10^{-5} М	94.9 (0.25)
1×10^{-4} М	685.8 (0.08)
1×10^{-3} М	908.4 (0.25)

Можно предположить, что с повышением концентрации макроцикла **5** происходит ассоциация нескольких молекул ДНК, что и приводит к увеличению размеров образующихся агрегатов. Интересно, что аналогичная картина - увеличение размеров агрегатов с ДНК - наблюдается при повышении концентрации полиамидаминных дендримеров второй и третьей генераций, содержащих 8 и 16 терминальных аминогрупп.

Итак, в результате проведенных спектральных исследований было установлено, что тиакаликсдендример, содержащий амидные и аминогруппы, способен к эффективному взаимодействию с модельной ДНК. Методом динамического светорассеяния было показано, что при увеличении концентрации макроцикла **5** гидродинамический размер образующихся агрегатов с ДНК увеличивается.

Таким образом, в результате проведенного исследования были синтезированы тиакаликсдендримеры и мультитиакаликс[4]ареновые системы на основе макроциклической платформы *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие амидные, аминные, сложноэфирные, гидроксильные, карбоксильные и бензильные фрагменты. Структура всех полученных макроциклов охарактеризована комплексом физических и физико-химических методов - ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектроскопией, МАЛДИ масс-спектрометрией, индивидуальность - измерением температуры плавления и ТСХ, а состав - данными элементного анализа. Тиакаликсдендример, содержащий аминные и амидные фрагменты, был изучен в качестве комплексообразователя ДНК из молок лосося с привлечением методов УФ спектроскопии и динамического светорассеяния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведённых исследований сделаны следующие выводы.

1. Осуществлен поэтапный синтез 33 новых замещённых по нижнему ободу *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих фталимидные, аминные, акриламидные, сложноэфирные, бензильные фрагменты, в конформациях *конус* и *1,3-альтернат*, структура которых установлена комплексом физических и физико-химических методов (одномерной ЯМР ^1H , ^{13}C и двумерной ЯМР ^1H - ^1H NOESY, ИК спектроскопией, масс-спектрометрией).
2. Впервые показана применимость дивергентного подхода к синтезу тиакаликсдендримеров первой и второй генераций, содержащих одновременно амидные, сложноэфирные, карбоксильные и аминокгруппы, основанного на аза-реакции Михаэля с использованием метилакрилата и 1,2-диаминоэтана.
3. Разработана методика хемоселективного синтеза прекурсоров для мультитиакаликс[4]аренов - различно замещённых *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих, наряду с первичной аминокгруппой, также сложноэфирные и фталимидные группы.
4. При взаимодействии монозамещённого по нижнему ободу аминокпроизводного *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена с ди-*трет*-бутилдикарбонатом совместно с ацилированием аминокгруппы протекает региоселективное 1,3-алкилирование фенольного гидроксила *трет*-бутильным фрагментом.
5. При взаимодействии синтезированных акриламидных производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена с изученными полиаминами (макроциклическими, линейными, циклическими) целевой продукт (бистиакаликсарен) образуется только в случае пиперазина.
6. Разработан и реализован блочный подход к синтезу пентакстиакаликс[4]аренов, содержащих гидроксильные, бензильные, сложноэфирные и карбоксильные функции, с терминальными макроциклическими фрагментами в различных конфигурациях.
7. На примере тиакаликсдендримера первой генерации, содержащего полиамидаминные фрагменты, методами УФ спектроскопии и динамического светорассеяния охарактеризован размерный состав монодисперсных (коэффициент полидисперсности 0.08-0.25) агрегатов (гидродинамический диаметр 95-909 нм) макроцикла с ДНК из молок лосося в пределах выбранного интервала концентраций тиакаликсдендримера (10^{-5} - 10^{-3} М).

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях

1. Nosov, R.V. Secondary Amine Derivatives of *p*-*tert*-Butylthiacalix[4]arene: Synthesis and Molecular Recognition of Phthalic Acid / R.V. Nosov, I.I. Stoikov // *Macroheterocycles*. – 2014. – V. 7 – P. 345-350.
2. Vavilova, A.A. Synthesis of Photo-Switchable Derivatives of *p*-*tert*-Butyl Thiacalix[4]arenes Containing Ethoxycarbonyl and 4-Amidoazobenzene Fragments in the Lower Rim Substituents / A.A. Vavilova, R.V. Nosov, L.S. Yakimova, I.S. Antipin, I.I. Stoikov // *Macroheterocycles*. - 2013. - V.6. - P. 219-226.
3. Галухин, А.В. Синтез поликарбоксилированных дендримеров на основе *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена в конформации *1,3-альтернат* / А.В. Галухин, Р.В. Носов, О.А. Мостовая, И.И. Стойков // *Бутлеровские Сообщения*. – 2013. – V.36. – №10. – P.37-42.

4. Носов, Р.В. Синтез частично и различно замещенных производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих вторичные и третичные амидные группы / Р.В. Носов, А.Н. Ягармина, А.А. Вавилова, И.И. Стойков // Тезисы докладов XI Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского (Приволжского) федерального университета «Материалы и технологии XXI века». - Казань, 2012. – С. 49.
5. Ерохин, А.А. Дизайн полимакроциклических рецепторов на основе производных тиакаликсарена / А.А. Ерохин, Р.В. Носов, И.И. Стойков // Тезисы докладов III Всероссийской научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования». - Москва, 2014. – С. 61.
6. Носов, Р.В. Акриламидные производные тиакаликс[4]арена в синтезе мульти(тия)каликс[4]ареновых структур / Р.В. Носов, А.А. Ерохин, И.И. Стойков // Тезисы докладов III Всероссийской научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования». - Москва, 2014. – С. 246.
7. Ерохин, А.А. Синтез производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих вторичные аминогруппы / А.А. Ерохин, Р.В. Носов, И.И. Стойков // Тезисы докладов Кластера конференций по органической химии «ОргХим-2013». – Санкт-Петербург, 2013. – С. 106.
8. Носов, Р.В. Фотопереключаемые рецепторы на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие амидоазобензольные фрагменты / Р.В. Носов, А.А. Вавилова, И.И. Стойков // Тезисы докладов Кластера конференций по органической химии «ОргХим-2013». – Санкт-Петербург, 2013. – С. 211.
9. Вавилова, А.А. Синтез различнозамещенных производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих одновременно амидоазобензольные и сложноэфирные фрагменты / А.А. Вавилова, Р.В. Носов, И.И. Стойков // Сборник тезисов III Международной конференции «Супрамолекулярные системы на поверхности раздела». - Туапсе, 2013. - С. 72.
10. Носов, Р.В. Синтез бис- и трис(тия)каликс[4]аренов / Р.В. Носов, А.А. Ерохин, И.И. Стойков // Сборник тезисов III Международной конференции «Супрамолекулярные системы на поверхности раздела». - Туапсе, 2013. - С. 73.
11. Ерохин, А.А. Синтез тетразамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих N-(β-аминоэтил)амидные фрагменты / А.А. Ерохин, Р.В. Носов, И.И. Стойков // Сборник тезисов Итоговой научно-образовательной конференции студентов Казанского (Приволжского) федерального университета 2013 года. – Казань, 2013. – С. 101-102.